

## BADANIA KLINICZNE. CO NOWEGO W HIPERTENSJOLOGII?

# Badanie *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE)

## Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

Wyniki wieloośrodkowego prospektywnego badania *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) ogłoszono 14 czerwca 2004 roku w Paryżu podczas konferencji *European Society of Hypertension* i opublikowano w tym samym czasie w czasopiśmie „Lancet”.

**Hipoteza** badania zakładała, że stosowanie walsartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wiąże się z większą redukcją chorobowości i śmiertelności w porównaniu z amlodipiną, pomimo porównywalnej kontroli ciśnienia tętniczego.

### Metody

Badanie to przeprowadzono u 15 245 pacjentów w wieku  $\geq 50$  lat z nadciśnieniem wcześniej leczonym (kryterium włączenia: SBP  $< 210$  mm Hg i/lub DBP  $< 115$  mm Hg) bądź nieleczonym nadciśnieniem tętniczym (kryterium włączenia: średnie ciśnienie w pozycji siedzącej SBP 160–210 mm Hg i DBP  $< 115$  mm Hg), obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, których randomizowano do 2 równoległych ramion — grupy otrzymującej walsartan (80–160 mg/d.) lub amlodipinę (5–10 mg/d.). Leczenie prowadzono metodą podwójnie „ślepej” próby.

**Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe** definiowano na podstawie wieku, płci oraz obecności **czynn timerisk** (płeć męska, wiek  $> 50$  lat, aktualne palenie tytoniu, hipercholesterolemia, cukrzyca, przerost lewej komory serca w EKG, proteinuria, stężenie kreatyniny 150–265  $\mu\text{mol/l}$ ) i **chorób sercowo-naczyniowych** (udokumentowana choroba niedokrwienna serca lub przebyty zawał serca, choroba zarostowa naczyń obwodowych, udar lub przejściowe niedokrwienie mózgu, przerost lewej komory ze zmianami przeciążeniowymi w EKG).

**Kryteria wyłączenia** stanowiły zwężenie tętnicy nerkowej, ciąża, ostry zawał serca, przezskórna angioplastyka tętnic wieńcowych lub pomostowanie tętnic wieńcowych w ciągu ostatnich 3 miesięcy, istotna klinicznie choroba zastawkowa, epizod naczyniowo-mózgowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ciężka choroba wątroby, ciężka przewlekła niewydolność nerek, zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny, monoterapia  $\beta$ -adrenolitykiem z powodu choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego).

**Okres obserwacji** był zależny od występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i trwał 4–6 lat, średnio 4,2 roku, badanie kontynuowano bowiem do momentu, aż 1450 pacjentów osiągnęło pierwotny punkt końcowy. W celu osiągnięcia wartości ciśnienia tętniczego  $< 140/90$  mm Hg w 5 kolejnych etapach zwiększano dawki leków, a następnie dodawano hydrochlorotiazyd w dawce początkowo 12,5 mg, a potem 25 mg. W kolejnym etapie dołączano lek z innej grupy z wyjątkiem antagonisty receptora angiotensyny. Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści wapnia można było stosować jedynie z innych wskazań niż nadciśnienie tętnicze).

**Pierwotnym punktem końcowym** był czas do pierwszego zdarzenia sercowego (łącznie nagły zgon sercowy, zawał serca zakończony lub nie zakończony zgonem, zgon podczas przezskórnej angioplastyki tętnicy wieńcowej lub po jej wykonaniu, lub po pomostowaniu tętnic wieńcowych, zgon z powodu niewydolności serca, zgon związany z ostrym zawałem serca w badaniu autopsyjnym, niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, interwencyjne leczenie ostrych zespółów wieńcowych).

**Drugorzędowym punktem końcowym** były zakończone lub niezakończone zgonem: zawał serca, niewydolność serca lub udar mózgu, a także śmiertelność

ze wszystkich przyczyn i pojawienie się cukrzycy (kryteria Światowej Organizacji Zdrowia z 1999 r.).

## Wyniki

1. W obu grupach stwierdzono obniżenie ciśnienia tętniczego, efekt był jednak silniej wyrażony w grupie otrzymującej amlodipinę, zwłaszcza we wczesnym okresie (po miesiącu i po roku leczenia odpowiednio o 4,0/2,1 mm Hg i 1,5/1,3 mm Hg niższe w grupie przyjmującej amlodipinę niż otrzymującej walsartan).

2. Pierwotny złożony punkt końcowy wystąpił u 810 (10,6%) pacjentów leczonych walsartanem i 789 (10,4%) leczonych amlodipiną (częstość rytmu serca 1,04,  $p = 0,49$ ).

3. Spośród drugorzędowych punktów końcowych **zawał serca** wystąpił znamienne częściej w grupie leczonej walsartanem (4,8% *vs.* 4,1%, częstość rytmu serca 1,19;  $p = 0,02$ ), natomiast **nowo wykrytą cukrzycę** stwierdzano rzadziej w grupie leczonej walsartanem niż w grupie otrzymującej amlodipinę (13,1% *vs.* 16,4%, częstość rytmu serca 0,77;  $p < 0,0001$ ). Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe wystąpiły z podobną częstością w obu ramionach.

## Wnioski

1. Częstość występowania głównych powikłań sercowych nie różniła się pomiędzy leczonymi grupami.

2. Różny stopień obniżenia ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami może odpowiadać za różnice w punktach końcowych.

3. Wyniki potwierdzają znaczenie prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

## Piśmiennictwo

1. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp. for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
2. Mann J., Julius S. for the VALUE Trial Group. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) Trial of Cardiovascular Events in Hypertension. Rationale and Design. *Blood Pressure* 1998; 7: 176–183.

**Tomasz Baron**

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

## KOMENTARZ

Badanie VALUE jest kolejnym z dużych programów porównujących dwa modele terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i charakteryzuje się podobnymi niedociągnięciami jak poprzednie badania (np. ALLHAT [*Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*], INSIGHT [*International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*], LIFE [*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*]). Głównym ograniczeniem projektu są różnice w ciśnieniu tętniczym pomiędzy badanymi grupami, które są niemożliwe do wykrycia w codziennej praktyce klinicznej, a stają się widoczne dopiero podczas analizy dużych (liczących kilka tysięcy) grup chorych. Wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego w grupie otrzymującej walsartan (W) wynosiły 154,5/87,4 mm Hg i były porównywalne z wartościami obserwowanymi u pacjentów otrzymujących amlodipinę (A): 154,8/87,6 mm Hg. Po 3 miesiącach, czyli w momencie kiedy do maksymalnej dawki walsartanu

(160 mg) i amlodipiny (10 mg) można było dodać zwiększoną dawkę hydrochlotiazydu (25 mg), różnica w ciśnieniu skurczowym pomiędzy grupą W i A wynosiła prawie 4 mm Hg, a w rozkurczowym ponad 2 mm Hg. Stosowanie zwiększonej dawki diuretyku i dodawanie kolejnych leków zmniejszyło stopniowo tę różnicę, ale mimo to na końcu badania różnica pomiędzy grupami wyniosła 1,8/1,5 mm Hg na korzyść amlodipiny. Częstość stosowania innych leków hipotensyjnych była wyższa w grupie W niż A. Dane te świadczą najpewniej o nieco wyższej skuteczności hipotensyjnej amlodipiny niż walsartanu. Niestety, w analizie nie uwzględniono wpływu nie-licznej wprawdzie (ponad 300 osób) grupy osób rasy czarnej (odpowiednio 325 w grupie W i 314 w grupie A), która mogła wykazać bardzo dobrą reakcję hipotensyjną na antagonistę wapnia, a gorszą na sartan. Tak więc, z ostatecznym wnioskiem należy poczekać do analizy obejmującej pacjentów z wyłączeniem rasy czarnej.

Niewątpliwie, główny wniosek z pracy wskazuje, że choć niektórych punktów końcowych było mniej w grupie otrzymującej amlodipinę, to wynik ten jest rezultatem różnic w osiągniętych wartościach ciśnienia tętniczego. Na poparcie znaczenia różnic w ciśnieniu tętniczym autorzy przytaczają analizę występowania powikłań w trakcie trwania projektu, która wskazuje, że jedynie w ciągu pierwszych 3 miesięcy istniała znamienna różnica pomiędzy grupami — czyli w okresie największej różnicy w ciśnieniu tętniczym. Gdyby dobór leku miał istotny wpływ na częstość wystąpienia głównego punktu końcowego, to różnice pomiędzy grupami byłyby obserwowane również w późniejszej obserwacji, kiedy to różnice w ciśnieniu tętniczym wyraźnie się zmniejszyły. Dobór leku miał niewątpliwie znaczenie w ocenie występowania nowych przypadków cukrzycy, których obserwowano znacznie mniej w grupie W (odpowiednio 690 vs. 845 nowych przypadków w ciągu 4 lat).

Analiza punktów końcowych wskazuje, że u osób z nadciśnieniem tętniczym (średni wiek 67 lat) i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (45% osób miało chorobę niedokrwienną serca, 19% przebyło

udar lub przemijający incydent niedokrwienny mózgu, u 14% stwierdzano chorobę naczyń obwodowych, a u 6% przerost lewej komory serca) w ciągu 4 lat obserwacji u 10% wystąpiło powikłanie określone jako punkt końcowy, zawał serca u 4,1% (A); 4,8% (W), udar mózgu u 3,7% (A); 4,2% (W), zgon z jakiegokolwiek przyczyn u 11%, a nowe przypadki cukrzycy u 16,4% (A) i 13,1% (W). Dane te bezspornie wskazują, że wysokie ryzyko określone za pomocą czynników ryzyka odpowiada bardzo wysokiemu ryzyku zgonów nawet w populacji bardzo dobrze leczonej hipotensyjnie. Być może zbyt małą uwagę przykładano do leczenia uzupełniającego (statyny zażywało jedynie 46% chorych, a kwas acetylosalicylowy 73%), natomiast średnie stężenia cholesterolu (5,3 mmol), glukozy (6,7–6,9 mmol/l), kwasu moczowego (373–394  $\mu\text{mol/l}$ ) i kreatyniny (103,2–108,1  $\mu\text{mol/l}$ ) na koniec badania przekraczały wartości zalecane.

**Tomasz Grodzicki**

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii  
*Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie